



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**AS LESÕES ORAIS RELACIONADAS COM O HIV**

Trabalho submetido por

**Théophane Ruben Vitry**

para a obtenção do grau de **Mestre em Medicina Dentária**

**outubro de 2020**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**AS LESÕES ORAIS RELACIONADAS COM O HIV**

Trabalho submetido por

**Théophane Ruben Vitry**

para a obtenção do grau de **Mestre em Medicina Dentária**

Trabalho orientado por

**Prof. Doutor Carlos Zagalo**

**outubro de 2020**



## **AGRACEDIMENTOS**

Em primeiro, gostaria agradecer o meu orientador, o Professor Doutor Carlos Zagalo pelo o apoio, o tempo e a disponibilidade que me dedicou, pelos conselhos e ajuda que me deu para a elaboração desta tese.

Quero agradecer a uma pessoa em especial, o Professor Doutor José Martins dos Santos, um professor maravilhoso, e também todos os funcionários, professores. que me permitem fazer meu curso académico de Medicina Dentaria no Instituto Universitário Egas Moniz. obrigado pelo o ótimo trabalho que vocês faz.

Para os meus pais, Jean-Michel Vitry e Nathalie Vitry, ja nunca teria conseguido sem vocês. Obrigado pelo o apoio moral e financeiro. Obrigado por todos os sacrificios que eles fizeram. Obrigada por sempre me ensinar a força de estudar, a determinação, obrigada por me ajudar e apoiar nos momentos mais difíceis.

Um imenso agradecimento aos meus avos, Michel Vitry e Arlette Vitry, e Jeannette Vidal. Obrigada pela vossa presença, por nunca ter deixado de acreditar em mim, por se preocupar com meu bem-estar todos esses anos, por me ajudar moralmente desde o início.

Um agradecimento a Veronique e Lionel Bresson, por ser um grande suporte e uma grande ajuda nos momentos mais difíceis.

Um agradecimento a Christine, obrigado por estar lá para mim todos os anos e nunca me esquecer apesar da distância.

Um agradecimento a todos os amigos que encontrei aqui. Obrigado por estar aqui comigo nesta grande aventura e me permitir passar momentos incríveis.

Um agradecimento a Joana, pelo seu tempo e sua paciência, durante a elaboração da tese com meus erros de idioma.

Um agradecimento a Ilan, uma ótima pessoa, obrigado pela sua ajuda, pelo seus conselhos, e também ter sido de grande apoio moral durante a redação da minha tese.



## **Resumo**

Através deste estudo realizado, iremos analisar como certas lesões orais são importantes na infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana). Podemos observar sete lesões fortemente associadas ao HIV tais como : Candidíase oral, Leucoplasia pilosa, Sarcoma de Kaposi, Linfoma não Hodgikin, Eritema gengival linear, Gengivite ulcerative necrosante e Periodontite ulcerativa necrosante. Na verdade, o HIV é uma doença mortal que apresenta grandes problemas a nível mundial e desde o seu surgimento que se tornou um problema de saúde global. Este vírus destrói certas células (CD4) que coordenam a imunidade, assim, o sistema imunológico torna-se deficiente. As manifestações orais estão entre os primeiros e mais importantes indicadores do HIV. A colaboração internacional é necessária para garantir que os aspectos orais da infecção pelo HIV sejam levados em consideração nos programas médicos e para integrar os cuidados de saúde oral aos cuidados gerais do paciente. É importante que todos os profissionais de saúde recebam uma formação sobre a relevância das necessidades da saúde oral.

**Palava-chave :** Doenças Orais; HIV; Saúde Oral; Sistema Imunitário.





## **Abstract**

Through this study, we will analyze how certain oral lesions are important in infection with HIV (human immunodeficiency virus). We can observe seven lesions strongly associated with HIV, such as : Oral candidiasis, Hair leukoplakia, Kaposi's sarcoma, Non-Hodgikin lymphoma, Linear gingival erythema, Ulcerative necrotizing gingivitis and Ulcerative necrotizing periodontitis. In fact, HIV is a deadly disease that presents major problems worldwide and since its emergence it has become a global health problem. This virus destroys certain cells (CD4) that coordinate immunity, thus, the immune system becomes deficient. Oral manifestations are among the first and most important indicators of HIV. International collaboration is needed to ensure that oral aspects of HIV infection are taken into account in medical programs and to integrate oral health care with general patient care. It is important that all health professionals receive literacy about the relevance of oral health needs.

**Key word** : HIV; Immunity system; Oral Diseases; Oral health.



## **Résumé**

A travers cette étude, nous analyserons l'importance de certaines lésions buccales dans l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). On peut observer sept lésions fortement associées au VIH, telles que la candidose buccale, la leucoplasie capillaire, le sarcome de Kaposi, le lymphome non hodgikin, l'érythème gingival linéaire, la gingivite ulcéreuse nécrosante et la parodontite ulcéreuse nécrosante. En fait, le VIH est une maladie mortelle qui pose des problèmes majeurs dans le monde entier et depuis son émergence, il est devenu un problème de santé mondial. Ce virus détruit certaines cellules (CD4) qui coordonnent l'immunité, ainsi, le système immunitaire devient déficient. Les manifestations orales sont parmi les premiers et les plus importants indicateurs du VIH. Une collaboration internationale est nécessaire pour garantir que les aspects bucco-dentaires de l'infection à VIH sont pris en compte dans les programmes médicaux et pour intégrer les soins de santé bucco-dentaire aux soins généraux des patients. Il est important que tous les professionnels de la santé soient alphabétisés sur la pertinence des besoins en santé bucco-dentaire.

**Mots-clés :** Maladies bucco-dentaires; HIV; Santé bucco-dentaire; Système immunitaire.



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>II. DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>15</b>
<b>A. HIV .....</b>	<b>15</b>
1. Definição do HIV .....	15
2. Modos de transmissão .....	17
3. Descoberta do HIV .....	17
4. Início da epidemia .....	18
5. Epidemiologia .....	19
<b>B. As lesões mais comuns.....</b>	<b>25</b>
1. Sarcoma de Kaposi.....	26
1.1 Causas .....	27
1.2 Diagnóstico diferencial .....	27
1.3. Tratamento.....	27
2. Candidíase Oral.....	29
2.1. Diagnóstico .....	31
2.2. Tratamento.....	31
2.3. Tratamentos tópicos .....	32
2.4. Tratamento sistêmico .....	32
3. Linfoma não Hodgkin .....	33
3.1. Diagnóstico diferencial.....	34
3.2. Tratamento.....	35
4. Leucoplasia pilosa .....	35
4.1. Diagnóstico diferencial.....	36
4.2. Tratamento.....	37
5. Eritema gengival linear.....	39
5.1. Tratamento.....	40
6. Gengivite ulcerativa necrosante.....	40
6.1. Sintomas .....	41
6.2. Tratamento.....	41
7. Periodontite ulcerativa necrosante .....	42
7.1. Tratamento.....	43

<b>C. As lesões menos comuns.....</b>	<b>44</b>
<b>III. Conclusão .....</b>	<b>49</b>
<b>IV. Bibliografia.....</b>	<b>51</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 : HIV mature e imature (Henderson, Arthur, NIH, 1994) .....	16
Figura 2 : Carga mundial da infecção por HIV (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). 2010) .....	19
Figura 3 : Prevalência de HIV, novos casos e mortes, 1990 a 2017 (IHME, Global Burden of Disease, 2017) .....	19
Figura 4 : resumo da epidemia global de HIV em 2019 (UNAIDS/WHO estimates, 2019) 23	
Figura 5 : Frequência e contagem média de CD4 + de manifestação oral particular (Nayak et al., 2016, p.539) .....	24
Figura 6 : classificação das lesões associadas ao HIV (ECC clearing house classification, 2002) .....	25
Figura 7 : Sarcoma de Kaposi (Sol Silvermann, 1999) .....	26
Figura 8 : Candidíase pseudomembranosa (Stuart Fischman, 1996-1997) .....	29
Figura 9 : Candidíase eritematosa (Reznik, 1998-2000) .....	30
Figura 10 : Queilite Angular (Reznik, 1996-2000).....	30
Figura 11 : Linfoma não-Hodgkin (Castellarin et al.2010).....	34
Figura 12 : Leucoplasia pilosa (Lenox, 1996-1997).....	36
Figura 13 : Eritema gingival linear (Reznik, 1996-2000).....	38
Figura 14 : Eritema gingival linear (Reznik, 1996-2000).....	38
Figura 15 : Gingivite ulcerativa necrosante (Hamze, 2007) .....	40
Figura 16 : Periodontite ulcerativa necrosante (Reznik, 1996-2000).....	42





## **TABELA DE ABREVIATURAS**

HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
AIDS	- Síndrome da Imuno-deficiência Adquirida
CD4	- Cluster de diferenciação 4
ACT	- Terapia de combinação com artemisinina
AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	- Medicamentos antirretrovirais
CMV	- Citomegalovirus
EBV	- Virus Epstein-Barr
EGL	- Eritema gengival linear
GUN	- Gingivite ulcerative necrosante
HHV8	- Herpes-humano tipo 8
KOH	- Hidróxido de potássio
LNH	- Linfoma não Hodgkin
HAART	- Highly active antiretroviral therapy
MAI	- Infecção por Mycobacterium avium-intracellulare
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PCR	- Reação em cadeia da polimerase
SIV	- Vírus da imunodeficiência símia
SGD	- Doenças das glândulas salivares
SK	- Sarcoma de Kaposi
PUN	- Periodontite ulcerative necrosante

TARV - Terapia Antiretorviral

HPV - Vírus do Papiloma Humano

## **I. INTRODUÇÃO**

Em 2018, 37,9 milhões de pessoas viviam como portadores do HIV. Nesse mesmo ano : 1,7 milhão de pessoas “foram infectadas pelo HIV” (ONU NEWS, 2019).

Cerca de 770.000 pessoas morreram de doenças relacionadas às doenças sexualmente transmissíveis.

Desde o início da epidemia, 74,9 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV (em 2018). No total, no mesmo período : 32 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida.

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), causada pelo HIV, é caracterizada por uma profunda imunossupressão que leva ao desenvolvimento de infecções que se aproveitam de um sistema imunitário debilitado (Bordhade et al., 2011b), incluindo distúrbios da cavidade oral (Lourenço et al., 2011).

As manifestações orais da infecção pelo HIV são frequentes e variadas durante as fases sintomáticas da doença. Estas infecções estão claramente ligadas à queda dos linfócitos CD4 (Lazare et al., 2005).

Os problemas orais podem estar presentes em mais de 50% das pessoas com infecção pelo HIV e em mais de 80% das pessoas com AIDS (Challacombe et al., 2005). O corpo não consegue eliminar completamente o HIV. No entanto, quando alguém tem HIV, não fica doente imediatamente porque o HIV geralmente leva vários anos para danificar seriamente o sistema imunológico. Só falamos sobre AIDS quando uma pessoa desenvolve uma doença oportunista. Quando uma pessoa tem AIDS, isso significa que ela já tem HIV. Embora nem todas as pessoas infectadas com o HIV tenham desenvolvido AIDS. Os tratamentos atuais visam evitar que a infecção por HIV progrida para AIDS e também tratar aqueles que já a desenvolveram.

A sua incidência diminuiu substancialmente na era da terapia antirretroviral. As manifestações orais costumam ser as primeiras manifestações clínicas da infecção pelo HIV

ou de seu curso (Challacombe et al., 2005), daí a grande importância do diagnóstico e prognóstico (Lazare et al., 2005).

Existem sete lesões orais (candidíase oral, leucoplasia pilosa oral, sarcoma de Kaposi, eritema gengival linear, gengivite necrosante ulcerativa, doença periodontal necrosante ulcerativa e linfoma não-Hodgkin) que foram identificadas e associadas internacionalmente como tendo uma forte associação com a infecção ao HIV (Leao et al., 2009).

Estas doenças orais têm um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.

O objetivo do trabalho é estudar como manifestações orais causadas pelo HIV se apresentam, estudar o seu diagnóstico e conhecer as características para estabelecer um método de abordagem o mais correto possível pelo médico dentista (Challacombe et al., 2005).

## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **A. HIV**

#### **1. Definição do HIV**

O HIV refere-se ao vírus da imunodeficiência humana. Este é um vírus que ataca o sistema imunológico, que o torna vulnerável a várias infecções oportunistas. Embora existam tratamentos anti-retrovirais que combatem o HIV e, portanto, retardam o aparecimento da AIDS, reduzindo a mortalidade e a morbidade, atualmente não há vacina ou tratamento definitivo (Powell et al., 2016).

A função do sistema imunológico é defender o organismo contra infecções. A destruição gradual do Sistema imunológico torna o organismo mais vulnerável a infecções. Se esta infecção não for tratada, podem ocorrer doenças graves. Normalmente, as infecções inofensivas, como uma gripe ou uma bronquite, podem piorar tornar-se infecções muito difíceis de se tratar ou até mesmo levar à morte. Alguns estudos ditam que é possível aumentar a predisposição cancerígena (Powell et al., 2016).

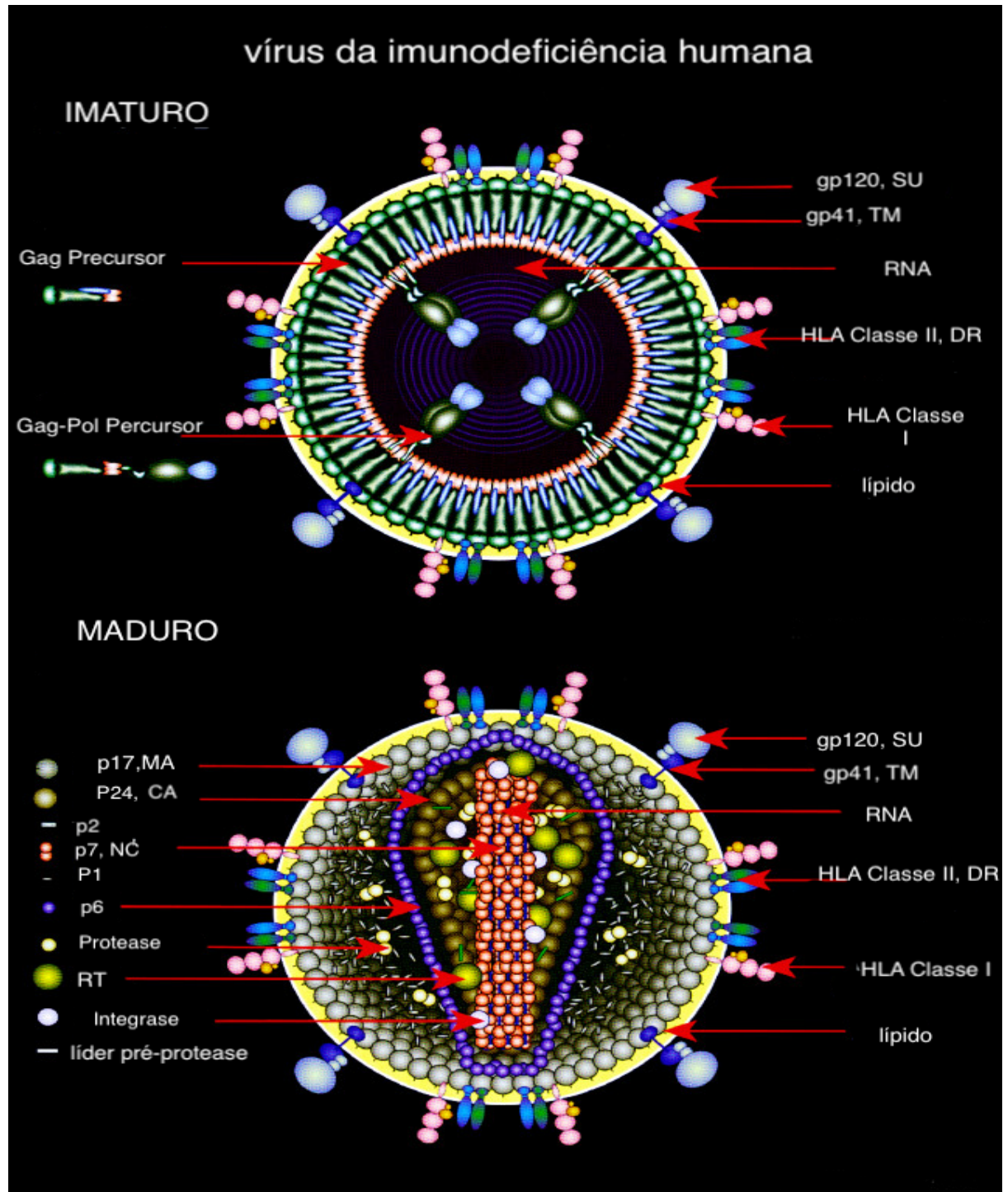


Figura 1 : HIV maduro e imaturo (Henderson, Arthur, NIH, 1994)

## 2. Modos de transmissão

- **Sexual** : o HIV é transmitido durante a relação sexual pela troca de sémen e fluidos vaginais. A via sexual está na origem de 86% dos casos de infecção pelo HIV (AIDS IN THE WORLD, 1992).

- **Sangue** : ocorre quando uma pessoa recebe sangue infectado ou usa materiais e objetos pontiagudos (agulhas, seringas, tesouras, lâminas de barbear, ferramentas de tatuagem, facas, instrumentos de circuncisão ou excisão, etc.) sujos com sangue infectado. Estes podem transmitir o HIV (AIDS IN THE WORLD, 1992).

- **Mãe-filho** : A mãe pode transmitir o vírus ao filho em 3 fases distintas: Durante a gravidez, pelo cordão umbilical e / ou placenta. Durante o parto, por meio de sangue ou fluidos vaginais e durante a amamentação (AIDS IN THE WORLD, 1992).

## 3. Descoberta do HIV

O HIV foi registado a primeira vez em África. A infecção por este vírus é considerada uma zoonose do vírus da imunodeficiência simia, é uma infecção transmissível de animais para humanos e vice-versa. Dezoito espécies de macacos infectados com SIV foram identificadas com grandes diferenças no nível genómico e antigénico entre essas diferentes cepas de vírus (Gao et al., 1999) A exposição humana a sangue contaminado de símio parece explicar a passagem do vírus de macacos para humanos. Esta é a chamada teoria do "caçador de carne de caça". Outras possíveis origens, como a da vacina contra a poliomielite, foram abandonadas. Após uma zoonose, as mutações permitiram que o vírus se desenvolvesse neste novo hospedeiro. O período de aparecimento desta patologia permanece desconhecido, mas a sua presença em vários continentes é amplamente comum.

Embora geralmente letal para os vírus cruzar a barreira de espécies, se bem-sucedido, pode permitir que o vírus sofra uma mutação e, assim, se adapte ao seu novo hospedeiro.

#### **4. Início da epidemia**

O vírus HIV apareceu oficialmente em 1981. Quando o CDC relatou no seu jornal *Morbidity and Mortality Weekly Report* um surto de casos de pneumocitose e sarcomas de Kaposi (Centers for Disease Control and Prevention, 1981).

Estas duas doenças têm a particularidade de afetar pessoas imunocomprometidas . Percebe-se com razão que, nesses pacientes, o nível de linfócitos T4 está falta (Centers for Disease Control and Prevention, 1982).

Estas células desempenham um papel essencial no sistema imunológico. Um estudo feito em dois homens contaminados nos Estados Unidos da América e após os meses que se seguiram, mais e mais casos foram identificados em várias outras cidades do país e várias dessas pessoas estavam em estado de imunossupressão (Centers for Disease Control and Prevention, 1982).

Devido ao fato de muitos pacientes terem tido relações sexuais extensas, foi sugerido em junho de 1982 que um agente infeccioso sexualmente transmissível poderia ser a causa dessa imunossupressão, mas ainda nada era realmente certo nesse momento (Centers for Disease Control and Prevention, 1982).

Os primeiros casos de pacientes que foram relatados eram exclusivamente homossexuais, mas as autoridades de saúde rapidamente percebem que outras pessoas estavam afetadas, como hemofílicos, consumidores de droga que usam materiais intravenosos, assim como, heterossexuais (Centers for Disease Control and Prevention, 1982).



## 5. Epidemiologia

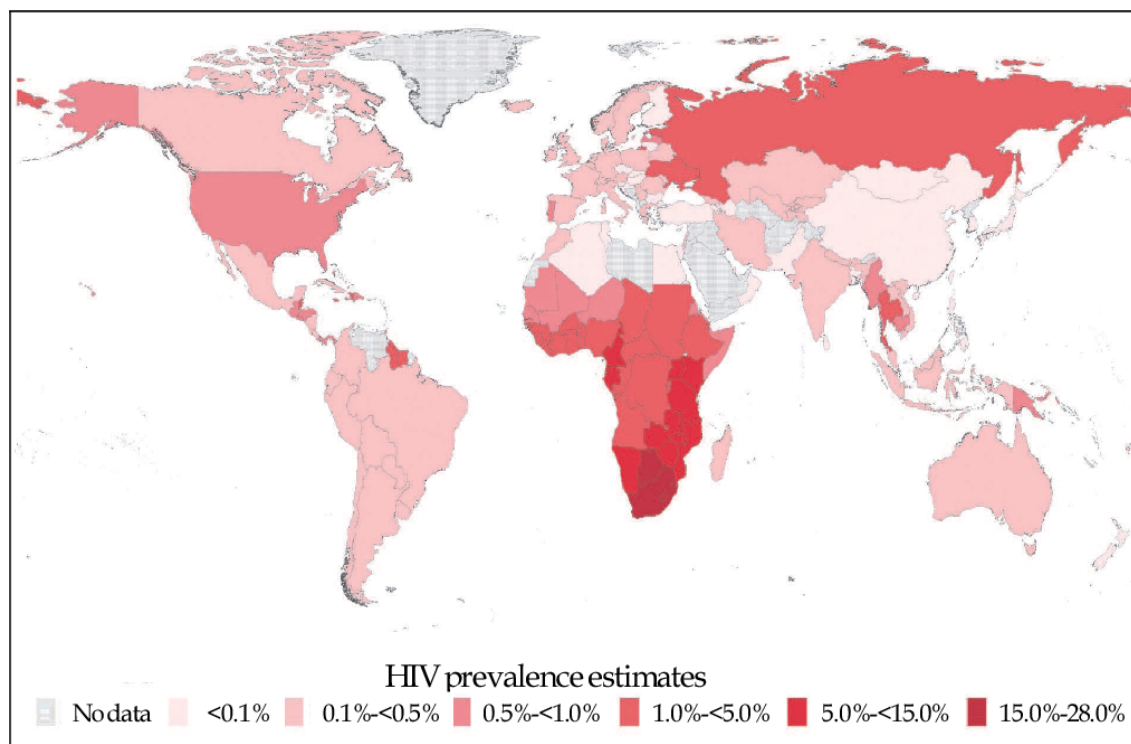


Figura 2 : Carga mundial da infecção por HIV (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). 2010)

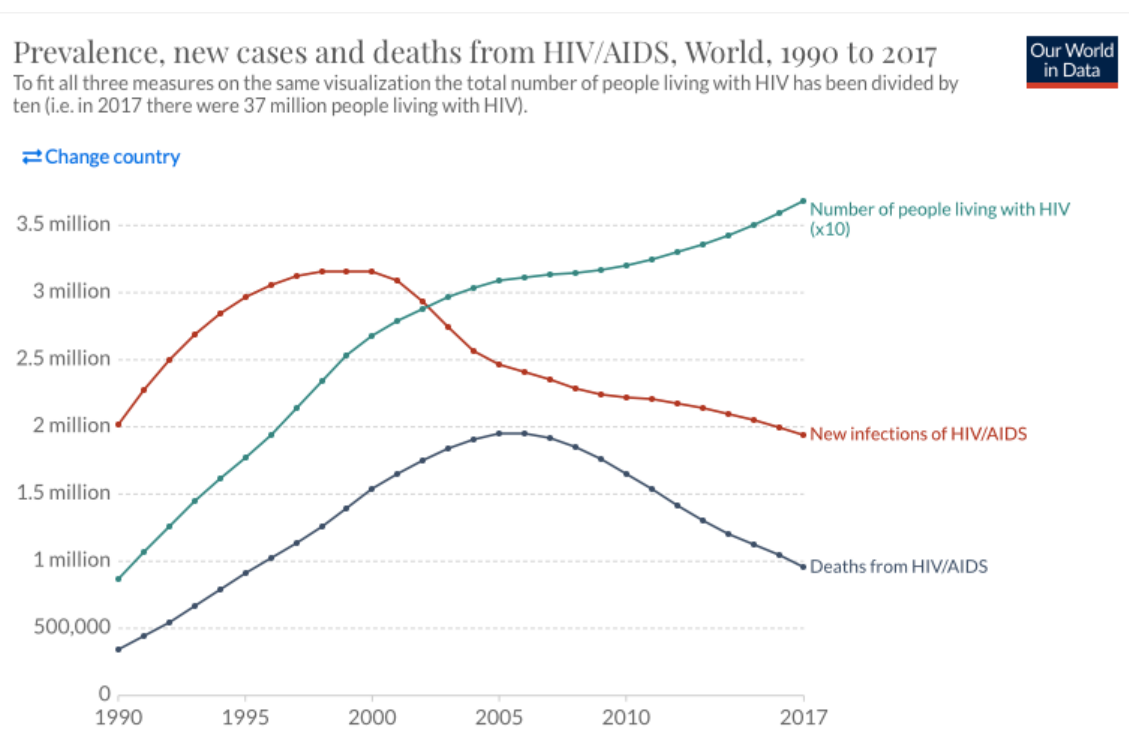


Figura 3 : Prevalência de HIV, novos casos e mortes, 1990 a 2017 (IHME, Global Burden of Disease, 2017)

O HIV continua a ser um grande problema de saúde pública por todo o mundo, levando aproximadamente a quase 33 milhões de mortes (World Health Organization : WHO, 2020).

No entanto devido a um melhor acesso tanto à prevenção, como diagnóstico, tratamento e cuidados eficazes, a infecção por HIV tornou-se uma condição crónica que pode atualmente ser tratada com um seguro de saúde com o intuito de aumentar a esperança média devida e a qualidade de vida dos pacientes.

No final do ano passado (2019) aproximadamente 38 milhões de pessoas tinham contraído a doença (World Health Organization : WHO, 2020).






- Como resultado dos esforços internacionais combinados para responder ao vírus, a cobertura do serviço tem aumentado continuamente. Em 2019, 68% dos adultos e 53% das crianças vivendo com HIV em todo o mundo receberam terapia antirretroviral (TARV) vitalícia (World Health Organization : WHO, 2020).
- A grande maioria (85%) das mulheres grávidas e lactantes que vivam com o vírus também estão a receber a terapia antirretroviral, que não só protege a sua saúde, mas também evita a transmissão do vírus ao recém-nascido (World Health Organization : WHO, 2020).
- No entanto, nem todos, têm acesso a exames de rastreamento, tratamento e cuidados. Em particular, a meta do Quadro de Aceleração de 2018 para reduzir o número de novos casos pediátricos para 40.000 não foi cumprida. Também existe o risco de perder as metas globais para 2020 se não forem tomadas medidas preventivas de forma rápida e eficaz (World Health Organization : WHO, 2020).
- A falta de serviços adequados para doentes HIV resultaram em 690.000 mortes em 2019 e 1,7 milhão de novas infecções (World Health Organization : WHO, 2020).
- Grupos de populações-chave. Assim como, os parceiros sexuais representaram mais de 60% dos novos casos de infecção por HIV globalmente entre 15-49 anos de idade (62% estimados) em 2019. Na Europa Oriental, Ásia Central, na Ásia, Pacífico, Europa

Ocidental e Central, América do Norte, Oriente Médio e Norte da África, todos estes grupos foram responsáveis por mais de 95% dos novos casos (World Health Organization : WHO, 2020).

- Conforme definido pela OMS, as populações-chave incluem pessoas de populações que correm maior risco de contrair HIV em todos os países e regiões. As populações-chave incluem: homens que tenham relações sexuais com outros homens; pessoas que injetam drogas; pessoas detidas na prisão e outros locais fechados; profissionais sexuais, assim como, os seus clientes (World Health Organization : WHO, 2020).
- Além disso, devido às suas condições de vida, muitas outras populações podem ser particularmente vulneráveis em terem maior risco de infecção pelo HIV como as meninas em fase adolescente e mulheres jovens no sul e leste da África, assim como, populações indígenas em algumas comunidades (World Health Organization : WHO, 2020).
- A maior vulnerabilidade ao HIV está frequentemente associada a fatores legais e sociais que aumentam a exposição ao risco e levantam barreiras para o acesso a serviços de prevenção, teste e tratamento eficazes, acessíveis e de qualidade (World Health Organization : WHO, 2020).
- Mais de dois terços das pessoas que vivem com HIV estão na Região Africana da OMS (25,7 milhões). Embora o HIV seja prevalente na população em geral nesta Região, há um número crescente de novas infecções em grupos-chave (World Health Organization : WHO, 2020).
- O HIV pode ser diagnosticado com testes rápidos que dão resultados no mesmo dia. A disponibilidade de autotestes para o HIV está a aumentar. Estes oferecem uma alternativa eficaz e aceitável para melhorar o acesso a estes testes para pessoas que não o fazem nas unidades de saúde. Os testes rápidos e autotestes facilitaram muito o diagnóstico e a conexão com o tratamento e cuidados (World Health Organization : WHO, 2020).

- Não há cura para a infecção pelo HIV. Em contraste, medicamentos antirretrovirais (ARV) eficazes podem manter o vírus sob controlo e ajudar a prevenir a sua transmissão a pessoas não infectadas (World Health Organization : WHO, 2020).
- No final de 2019, estimou-se que 81% das pessoas iriam viver com o vírus e sabiriam que estavam infectadas, 67% estavam a receber terapia antirretroviral e a supressão da carga viral tinha sido alcançada em 59% que não tinham HIV (World Health Organization : WHO, 2020).
- No final de 2019, 25,4 milhões de pessoas tinham acesso ao tratamento anti-retroviral (World Health Organization : WHO, 2020).
- Entre 2000 e 2019, as novas infecções pelo HIV diminuíram 39% e as mortes relacionadas com vírus em 51%, pois a terapia anti-retroviral salvou 15,3 milhões de vidas. Este resultado foi alcançado devido aos esforços consideráveis feitos com sucesso pelos programas nacionais do HIV apoiados pela sociedade civil e parceiros internacionais de desenvolvimento (World Health Organization : WHO, 2020).

## Summary of the global HIV epidemic (2019)

	People living with HIV in 2019	People newly infected with HIV in 2019	HIV-related deaths in 2019
 Total	<b>38.0 million</b> [31.6 million – 44.5 million]	<b>1.7 million</b> [1.2 million – 2.2 million]	<b>690 000</b> [500 000 – 970 000 million]
 Adults	<b>36.2 million</b> [30.2 million – 42.5 million]	<b>1.5 million</b> [1.1 million – 2.0 million]	<b>600 000</b> [430 000 – 840 000]
 Women	<b>19.2 million</b> [16.4 million – 22.2 million]	<b>790 000</b> 590 000 – 1.1 million]	<b>300 000</b> [220 000 – 420 000]
 Men	<b>17.0 million</b> [13.8 million – 20.4 million]	<b>870 000</b> 630 000 – 1.2 million]	<b>390 000</b> [280 000 – 560 000]
 Children (<15 years)	<b>1.8 million</b> [1.3 million – 2.2 million]	<b>150 000</b> [94 000 – 240 000]	<b>95 000</b> [61 000 – 150 000]

Source: UNAIDS/WHO estimates

Figura 4 : resumo da endemia global de HIV em 2019 (UNAIDS/WHO estimates, 2019)

O nível de células T CD4 e a carga viral (o número de cópias do vírus no sangue) podem ser usados para avaliar a progressão da infecção. Sabendo que um nível normal de linfócitos T CD4 está entre 600 e 1200 / mm<sup>3</sup>, o diagnóstico é :

- "precoce" quando a contagem de linfócitos T CD4 é maior ou igual a 500 / mm<sup>3</sup>: o paciente está saudável e com uma boa imunidade ;
- "tardio" quando o nível de linfócitos T CD4 é inferior a 350 / mm<sup>3</sup> ;
- "estágio avançado" quando a contagem de linfócitos T CD4 é inferior a 200 / mm<sup>3</sup> : o risco de desenvolver doenças é então muito alto devido à baixa capacidade imunitária.

Type of lesion	Frequency No of patients)	Range of CD4 count	Mean CD4 count	S.D
Periodontitis	2	402-444	423	29.69
Linear gingival erythema	4	240-276	259	15.099
Oral and perioral pigmentation	2	190-256	223	46.66
Erythematous candidiasis	5	60-276	199.6	85.69
Pseudo membranous candidiasis	6	60-271	151	90.58
Herpes Simplex	3	112-186	139	40.85
Generalised pseudo membranous candidiasis	8	49-160	103.62	43.98
Angular cheilitis	6	64-123	91.6	28.2
Necrotising ulcerative periodontitis	8	59-179	87	38.26
Kaposi sarcoma	1	75	75	-
Apthous ulcer	3	4-95	37.66	49.9

Figura 5 : Frequência e contagem média de CD4 + de manifestação oral particular (Nayak et al., 2016, p.539)

## B. As lesões mais comuns

As lesões orais encontradas em pacientes com infecção pelo HIV podem ser de origem fúngica, viral e bacteriana. As manifestações orais de indivíduos com HIV incluem candidíase; leucoplasia pilosa oral (OHL) ; e doenças periodontais, tais como eritema gengival linear e periodontite ulcerativa necrosante (PUN), sarcoma de Kaposi, verrugas associadas ao vírus do papiloma humano e condições ulcerativas (lesões de vírus herpes simplex, úlceras aftosas recorrentes e úlceras neutropênicas) (Bajpai & Pazare, 2010).

---

### **Group 1: Lesions most commonly associated with HIV infection**

Oral candidiasis: Erythematous candidiasis,  
Pseudomembranous candidiasis, Angular cheilitis  
Oral Hairy leukoplakia  
Linear gingival erythema  
Necrotizing gingivitis  
Necrotizing periodontitis  
Non Hodgkin's lymphoma

### **Group 2: Lesions less commonly associated with HIV infection**

Melanotic hyperpigmentation  
Ulcer not otherwise specific  
Herpes simplex virus infection  
Herpes zoster  
Decreased salivary flow rate

### **Group 3: Lesions associated with HIV infection**

Recurrent aphthous ulcers  
Molluscum contagiosum  
Lichenoid reaction  
Facial palsy  
Erythema multiforma

---

Figura 6 : classificação das lesões associadas ao HIV (ECC clearing house classification, 2002)

## **1. Sarcoma de Kaposi**

O sarcoma de Kaposi (SK) é um tumor maligno causada pela infecção do vírus do herpes humano 8 (HHV8) (Flaitz et al., 1997).

Causa o aparecimento de tumores arroxeados, acastanhados ou azul-avermelhados que se parecem com feridas na pele. Este também pode “atacar” órgãos internos ou as membranas mucosas da boca, nariz e ânus (Dds Ms & Dmd, 2003).

Antes do HIV se tornar uma doença generalizada, o sarcoma de Kaposi era raro e só era encontrado em alguns homens mais velhos. Também foi raramente encontrado em algumas pessoas que tinham feito um transplante de órgão e que receberam imunoterapia para prevenir a rejeição do transplante (Uldrick & Whitby, 2011).

Quando o HIV se tornou mais prevalente, o Sarcoma de Kaposi tornou-se a tumour mais comum diagnosticado em pessoas com o Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Em pessoas com AIDS, o tumor cresce e espalha-se mais rapidamente nas idades mais avançadas (Uldrick & Whitby, 2011).



Figura 7 : Sarcoma de Kaposi (Sol Silvermann, 1999)



## 1.1 Causas

A causa mais provável da síndrome de Kaposi é a infecção pelo HHV8 combinada com mecanismos de defesa enfraquecidos que normalmente impedem a multiplicação do vírus (Sturzl et., 2009).

Esta condição é mais prevalente em pessoas homossexuais e bissexuais quem sejam portadores do HIV e que sejam sexualmente ativas. As melhorias no tratamento médico do HIV reduziram drasticamente o número de pessoas com essa condição (Whitby et al., 1995).

## 1.2 Diagnóstico diferencial

As considerações clínicas incluem hemangioma, eritroplasia, melanoma e granuloma pigênico. Outra notável semelhança, conhecida como angiomatose bacilar, imita o sarcoma de Kaposi tanto clínica quanto microscopicamente. O organismo responsável é *Bartonella henselae* ou *Bartonella quintana* (Dezube, 2002).

Os gatos são reservatórios desse organismo e as pulgas podem ser vetores. No microscópio são observados neutrófilos e colônias bacterianas.

Esta condição é curada com eritromicina ou tetraciclina. A angiomatose bacilar é rara na pele e muito rara na mucosa oral (Aubry, 2007).

## 1.3. Tratamento

O tratamento para o sarcoma de Kaposi requer principalmente o tratamento da doença subjacente que anteriormente enfraquecia o sistema imunológico. No caso do HIV, é necessária a administração do tratamento HAART, capaz de inibir a replicação do vírus HIV e permitir a restauração do sistema imunológico (Dezube, 2002). HAART foi uma combinação de dose fixa de estavudina (40 mg), lamivudina (150 mg) e nevirapina 200 mg. A quimioterapia consistiu de doxorrubicina (20 mg / m<sup>2</sup> por via intravenosa), bleomicina (10 U / m<sup>2</sup> por via

intravenosa) e vincristina (1,4 mg / m<sup>2</sup> por via intravenosa, com limite de 2 mg) (ABV) 15 a cada 3 semanas, iniciada no primeiro mês de iniciação de HAART, com o objetivo de continuar a quimioterapia por 2 ciclos além da resposta máxima. Este regime de custo relativamente baixo consiste em agentes da lista de medicamentos essenciais da OMS (Mosam et al., 2012).

Para pessoas cuja função imunológica não pode ser restaurada (como pacientes que fizeram um transplante de órgão ou estão a fazer tratamentos de quimioterapia) ou nas raras pessoas para as quais a causa da supressão imunológica não pode ser identificada, trata-se o sarcoma de Kaposi removendo o tumor ou a lesão (neste caso, crioterapia), quimioterapia, radioterapia ou uma combinação desses tratamentos (Von Braun et al., 2014).

Quando os órgãos internos são afetados, medicamentos como interferon alfa ou medicamentos contra o cancro, como antraciclinas lipossomais ou paclitaxel, podem ser usadas (Von Braun et al., 2014).

Como o sarcoma de Kaposi é provavelmente causado por uma interação entre imunossupressão e exposição à infecção sexualmente transmissível com HHV 8, precauções contra infecções sexualmente transmissíveis também devem ser tomadas na tentativa de prevenir o sarcoma de Kaposi (Dezube, 2002).

É importante que as pessoas tenham comportamentos sexuais protegidos pois consequentemente também se protegem da infeção pelo HIV, o vírus que causa a AIDS. Como a AIDS aumenta o risco de desenvolver o sarcoma de Kaposi comportamentos protegidos ajudam a diminuir a probabilidade de contrair este cancro (Bhutani M, Polizzotto, Uldrick TS, et al. 2015).

## 2. Candidíase Oral

A candidíase oral está mais frequentemente associada à *Candida albicans*, embora outras espécies, como *C. glabrata* e *C. tropicalis*, sejam frequentemente parte da flora oral normal. Vários fatores predisõem os pacientes a desenvolver candidíase, tais como : infância, idade avançada, antibióticos, esteróides e outros medicamentos imunossupressoras, xerostomia, anemia, distúrbios endócrinos e imunodeficiências primária e adquirida (Narani & B. Epstein, 2001).

A candidíase é uma patologia comum em pessoas com infecção pelo HIV. Os relatórios descrevem sapinhos na fase aguda da infecção pelo HIV, mas ocorre mais frequentemente com uma diminuição no número de células T CD4 + nos estágios intermediário e final da infecção pelo HIV (Dull et al., 1991).

A candidíase oral é frequentemente observada em uma das quatro formas clínicas: candidíase eritematosa (atrófica), candidíase pseudomembranosa, candidíase hiperplásica e queilite angular (Greenspan, 1994).

- Candidíase eritematosa (atrófica) aparece clinicamente como múltiplas placas pequenas ou grandes, mais frequentemente localizadas na língua e / ou no palato.



Figura 8 : Candidíase eritematosa (Reznik, 1998-2000)

- Candidíase pseudomembranosa (sapinho) é caracterizada pela presença de múltiplas manchas superficiais, branco-cremosas, que podem ser facilmente removidas, revelando uma base eritematosa. Estas estão geralmente localizadas na mucosa oral, orofaringe e / ou na face dorsal da língua.



Figura 9 : Candidíase pseudomembranosa (Stuart Fischman, 1996-1997)

- Queilite Angular : é uma infecção que envolve *c. albicans* e *staphylococcus aureus*, e apresenta-se em forma de fissuras partindo da comissura labial, com presença de eritema e, por vezes, placas esbranquiçadas.

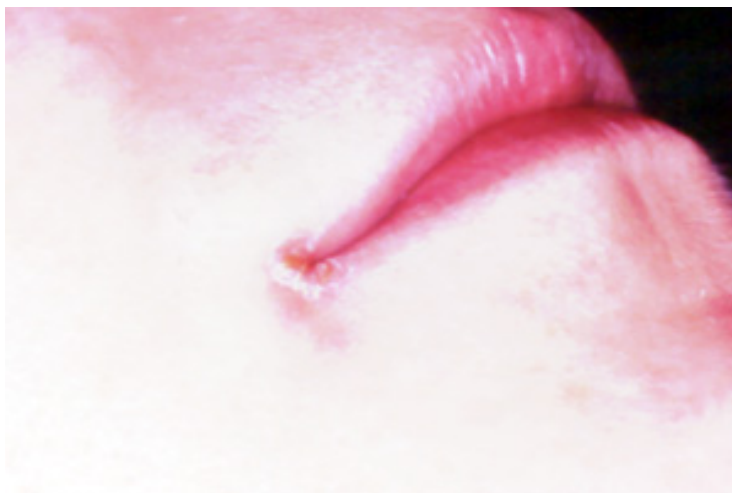


Figura 10 : Queilite Angular (Reznik, 1996-2000)

- As lesões de candidíase hiperplásica aparecem brancas e hiperplásicas e não podem ser removidas. Esta forma de candidíase oral é rara em pessoas com infecção pelo HIV.

## 2.1. Diagnóstico

A candida é um organismo comensal da cavidade oral. A candidíase é diagnosticada devido à sua aparência clínica e pela detecção de microrganismos em esfregaços. Esfregaços esses que são retirados de lesões clínicas onde são examinados usando hidróxido de potássio (KOH), PAS ou coloração de Gram. Os esfregaços são obtidos puxando suavemente um depressor de língua de madeira sobre a lesão. A amostra é então transferida para uma gota de KOH numa lâmina de vidro e protegida por uma lamela. O esfregaço é examinado ao microscópio e a Candida é detectada ao encontrar hifas e blastosporos. Hifas são visíveis apenas em esfregaços de lesões e raramente são vistos em indivíduos saudáveis no estado de portador. As culturas são cultivadas em meios específicos, como ágar *sabouraud*; estes podem ser positivos enquanto revelam um número muito baixo de colónias o que provavelmente representa uma condição de portador, e não uma infecção ativa. A cultura é útil para estabelecer a espécie Candida, mas pode não ser útil para o diagnóstico (Samaranayake & Holmstrup, 1989).

## 2.2. Tratamento

A candidíase oral pode ser tratada topicamente ou sistemicamente (Greenspan, 1994).

O tratamento deve ser continuado por 7 dias. A resposta ao tratamento geralmente é satisfatória pois as lesões orais e sintomas costumam desaparecer num período razoavelmente curto (variando de 2 a 5 dias), mas as recaídas são comuns devido à imunodeficiência subjacente. Tal como acontece com outras causas de candidíase oral, a recorrência é comum se o problema subjacente persistir.

### **2.3. Tratamentos tópicos**

Os tratamentos tópicos são preferidos porque limitam a absorção sistêmica, mas a eficácia depende inteiramente da adesão do paciente.

O tratamento tópico da candidíase com nistatina, anfotericina, clotrimazol, econazol ou miconazol costuma ter sucesso em cerca de 14 dias, mas as recidivas são comuns e esses agentes nem sempre são palatáveis ou aceitos por crianças. Essas falhas são atribuídas principalmente à imunodeficiência subjacente, embora a baixa adesão do paciente como resultado de distúrbios gastrointestinais, sabor desagradável de alguns agentes, intolerância ao medicamento e a necessidade de administração frequente do medicamento sejam outros fatores (Scully & McCarty, 1992).

### **2.4. Tratamento sistêmico**

Vários agentes são eficazes para o tratamento sistêmico.

O cetoconazol (Nizoral) é um comprimido de 200 mg ingerido com alimentos uma vez ao dia. A adesão do paciente costuma ser geralmente boa. O monitoramento cuidadoso da função hepática é necessário para o uso de longo prazo devido aos efeitos colaterais relatados, incluindo hepatotoxicidade. A falta de eficácia do cetoconazol pode ocorrer devido à má absorção em pessoas com pH gástrico alto (Just-Nübling et al., 1991). O fluconazol (Diflucan) é um medicamento antifúngico triazólico eficaz no tratamento da candidíase (comprimido de 100 mg tomado uma vez ao dia durante 2 semanas). Vários estudos sugerem que o fluconazol é eficaz como agente profilático, embora o esquema posológico profilático mais eficaz ainda não esteja claro (Sangeorzan et al., 1994).

No entanto, vários relatórios descrevem candidíase oral e esofágica que não responde ao tratamento com fluconazol e, em alguns desses casos, os investigadores isolaram cepas

resistentes. O itraconazol (cápsulas de 100 mg) pode ser utilizado para o tratamento da candidíase oral (200 mg por dia por via oral durante 14 dias). Itraconazol suspensão oral já está disponível (200 mg por dia por 2 semanas). Os níveis de itraconazol na saliva são mantidos por várias horas após a administração (Smith et al., 1991).

Relativamente ao cetoconazol, fluconazol e itraconazol podem interagir com outros medicamentos, incluindo rifampicina, fenitoína, ciclosporina.

### **3. Linfoma não Hodgkin**

O linfoma não Hodgkin difuso indiferenciado (LNH) é uma doença maligna comum associada ao HIV. A maioria é de origem em células B, e o vírus *Epstein-Barr* ocorre nas células em vários casos (Grogg et al., 2006).

O linfoma pode ocorrer em qualquer parte da cavidade oral e pode haver lesão de tecidos moles com ou sem lesão óssea subjacente. A lesão pode ser apresentar como um edema firme e indolor que pode estar ulcerado. Algumas lesões orais podem aparecer como úlceras superficiais. O LNH oral pode aparecer como lesões isoladas sem evidência de doença disseminada (Epstein et al., 2005).



Figura 11 : Linfoma nao-Hodgkin (Castellarin et al. 2010)

### **3.1. Diagnóstico diferencial**

O Linfoma nao Hodgkin oral pode ser confundido com úlceras aftosas maiores e raramente com pericoronite associada a um terceiro molar em erupção. O diagnóstico de LNH deve ser feito por exame histológico das amostras da biópsia (Manuel MSD, 2018).



### 3.2. Tratamento

O tratamento inclui quimioterapia sistêmica administrada ao mesmo tempo que o tratamento HAART, terapia de suporte com fatores de crescimento hematopoiéticos e profilaxia contra infecções associadas ao HIV9. Quimioterapia de alta dose combinada com transplante hematopoiético autólogo pode ser considerada. Pacientes com linfoma de Hodgkin avançado são geralmente tratados com um regime de quimioterapia de combinação, como MOPP (mecloretamina, sulfato de vincristina, procarbazina e prednisona), ABVD (cloridrato de doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) ou EBVP (epirrubicina, bleomicina, vinblastina e prednisona). O transplante de células-tronco autólogas também pode ser considerado (Epstein et.al, 2005).

## 4. Leucoplasia pilosa

Apareceu pela primeira vez em 1984. É uma lesão que se manifesta clinicamente como manchas brancas, que não podem ser curetadas, nas bordas laterais da língua de forma unilateral ou bilateral. Têm a particularidade de estar associadas à presença do vírus *Epstein-Barr* e são encontradas quase que exclusivamente em pessoas com o HIV (Dds Ms & DMd, 2003).

A prevalência de leucoplasia pilosa em pacientes infectados com o HIV diminuiu devido às novas terapêuticas à base de quimioterapia. É importante observar que essa lesão tem sido associada ao desenvolvimento subsequente ou concomitante de características clínicas e laboratoriais da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em até 80% dos casos. Existe uma correlação positiva com a depleção de células CD4 periféricas e a presença de leucoplasia pilosa. Várias outras condições orais também foram descritas como tendo uma frequência maior do que o esperado em pacientes com o HIV (Dds Ms & DMd, 2003).

Foi confirmada a presença de EBV na leucoplasia pilosa, bem como no epitélio normal de pacientes com AIDS. Por meio do uso de métodos moleculares, algumas partículas virais foram localizadas nos núcleos e no citoplasma das células epiteliais da leucoplasia pilosa oral.

Estudos indicam que este vírus específico se replica na lesão oral da leucoplasia pilosa (Dds Ms & Dmd, 2003).



Figura 12 : Leucoplasia pilosa (Lenox, 1996-1997)

#### **4.1. Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico é clinicamente sugerido no caso de imunossupressão, tornando desnecessários testes dispendiosos para o vírus. Se necessário, o genoma do EBV pode ser demonstrado pela técnica de amplificação de genes (PCR) ou por hibridização *in situ* (Dds Ms & Dmd, 2003).

## 4.2. Tratamento

As lesões regridem com a terapia tripla, portanto nenhum tratamento adicional é necessário. Em alguns casos, o aciclovir, o valaciclovir ou a tretinoína são usados com sucesso (Scully & McCarty, 1992).

## 5. Eritema gengival linear

O eritema gengival linear manifesta-se como uma banda eritematosa linear regular de 1-3 mm na linha gengival livre. Pode ser localizado ou generalizado. Esta lesão não é muito dolorosa e pode sangrar espontaneamente.

Esta lesão é definida como um sintoma de imunossupressão que se deve a uma infecção fúngica. A etiologia desta lesão periodontal está particularmente ligada à presença de *candida albicans*. O papel de bactérias como *aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *fusobacterium nucleatum* e *campylobacter rectus* também foi demonstrado em indivíduos imunossuprimido. Esta flora bacteriana, portanto, não é característica do eritema gengival linear, mas também é encontrada em outras doenças periodontais (Swango PA, Kleinman DV, Konzelman JL, 1991). Fumar pode causar a disseminação da lesão (Swango PA, Kleinman DV, Konzelman JL, 1991). O eritema gengival linear tem uma aparência clínica semelhante à da gengivite severa. Se os sinais clínicos persistirem após a remoção das possíveis etiologias da gengivite, o diagnóstico deve ser direcionado para eritema gengival linear. A dor causada por esta patologia gengival não é muito intensa (Gomez et al., 1995).

O eritema gengival linear localizado não tratado progride para uma extensão desta lesão e para o desenvolvimento de necrose periodontal (Gomez et al., 1995).



Figura 13 : Eritema gingival linear (Reznik, 1996-2000)



Figura 14 : Eritema gingival linear (Reznik, 1996-2000)

## **5.1. Tratamento**

O protocolo de tratamento para o eritema gengival linear é semelhante ao da gengivite marginal convencional e consiste na raspagem e polimento dos locais afetados e alisamento radicular completo usando soluções como a clorexidina (Murray, 1994).

A solução de povidona-iodo (10%) pode ser benéfica para a irrigação devido aos seus efeitos anestésicos e anti-sépticos. De acordo com Murray (1994), a justificativa para o dimensionamento é evitar que a lesão progrida para PUN, a forma mais grave.

Normalmente, os pacientes recebem instruções de higiene oral para realizarem no meio domiciliar. Essas indicações passam por um colutório com clorexidina duas vezes ao dia e pela reavaliação 2 a 3 semanas após a fase inicial da terapia.

As lesões não reativas podem sinalizar uma possível coinfeção por cândida que pode requerer tratamento concomitante com um antifúngico tópico ou em comprimidos como o fluconazol por 7 a 10 dias (Murray, 1994).

Este foi demonstrado que reduz o eritema associado ao EGL. Deve-se ter em mente que EGL ainda pode ser refratário ao tratamento, portanto, o paciente deve ser monitorizado de perto para quaisquer sinais de doença periodontal necrosante grave. Por vezes, sabe-se que a lesão sofre remissão espontânea por razões ainda desconhecidas.

## **6. Gingivite ulcerativa necrosante**

Esta patologia é caracterizada por inflamação gengival individualizada aguda acompanhada de necrose do tecido.

A sua etiologia é consequência de uma combinação de fatores gerais, bacterianos, psicológicos e por vezes virológicos. A infecção é causada por um crescimento anormal de bactérias, que geralmente são inofensivas na cavidade oral. A GUN é mais frequentemente causada pela má higiene oral, mas também pode ser devido ao elevado stress físico ou emocional, dieta inadequada ou privação de sono (J Can Dent Assoc, 2013).

A infecção ocorre mais comumente em pessoas com gingivite que enfrentam um momento de stress extremo (por exemplo, uma semana de exames). A gingivite ulcerativa necrosante é muito mais comum em fumadores (J Can Dent Assoc, 2013).



Figura 15 : gingivite ulcerativa necrosante (Hamze, 2007)

## **6.1. Sintomas**

Geralmente a GUN começa de repente, com gengivas doloridas e que sagram, produção excessiva de saliva e, às vezes, mau hálito. Os indivíduos podem também apresentar febre e mal-estar. As papilas gengivais interdentaes aparecem perfuradas e tornam-se dolorosas (úlceras) com uma cobertura acinzentada formada por tecido necrótico. As gengivas sangram com facilidade e, atividades como falar, comer e engolir tornam-se dolorosas. Frequentemente, os gânglios linfáticos incham sob a mandíbula (Murray, 1994).

## **6.2. Tratamento**

O tratamento da lesão mais sutil, gengivite associada ao HIV, é baseado na noção de evitar que esta lesão progrida para a periodontite mais grave associada ao HIV, uma vez que vimos isso ocorrer quando os pacientes são perdidos para acompanhamento e manutenção - ance. O protocolo de tratamento para ginivite associada ao HIV é a instrução de higiene oral e alisamento radicular e raspagem completa. Os pacientes normalmente são submetidos a enxaguatórios bucais com clorexidina 2 vezes ao dia indefinidamente e são examinados para revocação a cada 3 meses. Como mencionado anteriormente, a gengivite marginal, especialmente a faixa linear vermelha, muitas vezes não remite com o tratamento. No entanto, descobrimos que o tratamento recomendado acima evita a progressão para a periodontite associada ao HIV mais grave. Para pacientes que não respondem, recomendamos o tratamento concomitante com antifúngicos tópicos ou comprimidos de fluconazole (Murray, 1994).

## **7. Periodontite ulcerativa necrosante**

Podemos definir a periodontite ulcerativa necrosante como uma destruição rápida localizada e às vezes extensa dos tecidos gengivais e do osso alveolar (Winkler & Robertson, 1992). Os mesmos sinais clínicos são observados quanto à gengivite necrótica ulcerosa, à qual se acrescenta necrose extensa com papilas crateiformes, inflamação de todo o periodonto, dor irradiada, sangramento profundo, recessões gengivais, exposição óssea, assim como, mobilidade dentária significativa que pode levar a perdas dentárias (Robinson et al., 1998).

A diminuição da inserção clínica e do nível do osso alveolar ocorre em poucos dias. A destruição do osso alveolar causa então a formação de bolsas periodontais profundas. A periodontite necrótica ulcerativa representa um sinal importante de imunossupressão em pacientes HIV-positivos (Glick et al., 1994).



Figura 16 : Periodontite ulcerativa necrosante (David Reznik, 1996-2000)



## 7.1. Tratamento

O tratamento envolve desbridamento suave das lesões afetadas, seguido de raspagem subgingival e alisamento radicular e irrigação com gluconato de clorexidina (Grassi et al., 1988; Umezudike et al, 2011a) ou iodo-povidona (Holmstrup & Samaranayake, 1990).

As instruções de higiene oral devem ser fornecidas juntamente com o uso doméstico de elixir oral antimicrobiano duas vezes ao dia, como o gluconato de clorexidina 0,12% ou 0,2%. Em casos graves de PUN, a dose de ataque sistêmica é de 500 mg de metronidazol e 250 mg quatro vezes ao dia por 5 / 7 dias. Foi demonstrado que reduz a dor aguda e promove uma cura rápida. O metronidazol deve ser prescrito com cautela em pacientes com lesão hepática ou com histórico clínico de hepatite (Winkler & Robertson, 1992).

Como alternativa, a penicilina pode ser prescrita. No entanto, deve ser usada com precaução para evitar a proliferação de infecções, como a candidíase. A terapia antifúngica tópica ou sistêmica apropriada pode ser usada para pacientes com candidíase oral concomitante (Holmstrup & Samaranayake, 1990). O acompanhamento desses pacientes após a fase inicial do tratamento é necessário para garantir o controle adequado da placa bacteriana e para reduzir a incidência de cicatrização tardia e destruição rápida e contínua (Winkler & Robertson, 1992). As escovas interproximais, podem ser necessários para obter um melhor controle da placa dentária (Umezudike et al., 2011) ao invés de recorrermos primeiramente ao uso de antibióticos (Robinson, 1991).

## C. As lesões menos comuns

### Infeção por *Mycobacterium avium-intracellulare*

Em geral, os pacientes com AIDS com infecção por MAI frequentemente têm outras patologias cujos sintomas podem ser atribuídos. Os sintomas comumente atribuídos à infecção por MAI incluem febre, perda de peso, fraqueza, anorexia, diarreia e dor abdominal. As características físicas podem consistir em elevação de temperatura corporal de baixo grau, linfadenopatia e aumento do tamanho do fígado, linfonodos abdominais e / ou do baço. Investigações posteriores podem revelar qualquer combinação de anemia, leucopenia e trombocitopenia. Os estudos com recurso aos exames complementares de diagnóstico podem mostrar linfadenopatia, com localização intra-abdominal e variabilidade da densidade intranodal, especialmente indicando micobacteriose. Embora a tuberculose também se possa disseminar por todo o sistema linfático, a infecção por *M. tuberculosis* tem maior probabilidade de envolver nódulos intratorácicos (Hill, 1991).

### *Herpes simplex*

É recorrente intraoral e perioral e é uma infecção viral relativamente frequente, com prevalência de 5% a 10% (Laskaris, 2006).

As características clínicas da infecção viral por herpes oral são geralmente semelhantes às observadas em pacientes não infectados pelo HIV, no entanto, em pacientes infectados com o HIV com supressão imunológica grave (contagens de células CD4 geralmente abaixo de 100 células / mm) disseminada e grave, desenvolveram lesões prolongadas que se assemelham à gengivoestomatite herpética primária. Além disso, as recorrências também são comuns. O aciclovir oral (800 a 1200 mg / dia) é geralmente o tratamento de escolha (Laskaris, 2000).

## ***Herpes zoster***

A varicela e o herpes zoster (herpes zoster) são causados pelo vírus varicela zoster (herpesvírus humano 3).

A varicela é a fase aguda primária da doença viral e o herpes zoster é a reativação do vírus na fase latente (Manuel MSD, 2019).

A zona (herpes zoster) causa inflamação dos gânglios da raiz sensorial, da pele do dermatomo associado e, às vezes, dos cornos posterior e anterior da substância cinzenta, meninges e das raízes anterior e posterior (Scully et al. 1992).

O herpes zoster ocorre frequentemente em idosos ou em casos de infecção pelo HIV e é mais grave e mais comum em pacientes imunocomprometidos porque a imunidade mediada por células nestes casos está diminuída (Scully et al., 1992).

## ***Condyloma Accumitum***

O condiloma acuminado é uma lesão contagiosa relacionada ao vírus do papiloma humano que geralmente aparece na área anogenital. Está associada aos genótipos do HPV (DE LIMA et al., 2015).

Ocasionalmente, o condiloma acuminado pode-se desenvolver na área orofacial. Clinicamente, as erupções são indolores, em forma de couve-flor, e de cor rosa. Conforme a imunossupressão progride, múltiplas lesões ou grandes conglomerados podem desenvolver-se (Henn et al., 2014).

É importante reconhecer e diagnosticar as manifestações orais da infecção pelo HIV, uma vez que estas lesões podem ser o primeiro sintoma da doença, bem como podem indicar progressão da imunodeficiência ou eficácia da HAART. O tratamento adequado das lesões orais associadas à infecção pelo HIV pode aumentar consideravelmente a qualidade de vida do nosso paciente (Henn et al., 2014).

## **Doença da glândula salivar**

A infecção pelo HIV está associada à doença das glândulas salivares (SGD), que resulta clinicamente no aumento da glândula e diminuição do fluxo salivar. O aumento tipicamente envolve a cauda da glândula parótida ou, menos comumente, a glândula submandibular, podendo apresentar-se uni ou bilateralmente com períodos de aumento ou diminuição de tamanho (Bajpai & Pazare, 2010).

Os pacientes que sofrem de redução do fluxo salivar e secura da boca podem ter esta patologia que é mais frequente entre os homens. Histologicamente, pode haver infiltração linfoepitelial e uma formação de cisto benigno (Schiødt et al., 1992).

## **Ulceração oral e estomatite aftosa recorrente**

Ulceração atípica, incluindo úlcera de afluxo recorrente, é encontrada em 3-13% dos pacientes infectados pelo HIV (Sontakke et al., 2011). De acordo com o tamanho, número e duração das úlceras, a estomatite aftosa recorrente é classificada em menor, maior e herpetiforme. Ao contrário dos pacientes imunocompetentes, persistem por mais de duas semanas e onde a sua presença é indicativa de imunossupressão (Nokta, 2008).

## **A pigmentação melanótica**

Pode ser encontrada em pacientes com longa história do HIV. Algumas das razões que foram avançadas para explicar essa pigmentação intra-oral incluem: aumento da liberação da hormona estimuladora dos melanócitos  $\alpha$  causado pela desregulação de citocinas no HIV. É necessário o uso de medicamentos estimuladores de melanócitos (Zhang et al., 1989).

## **Citomegalovirus**

As lesões de citomegalovirus orais vistas como úlceras podem ocorrer em pacientes com doença avançada pelo HIV. Geralmente, estas lesões são sinais de doença sistêmica subjacente envolvendo o trato gastrointestinal ou o olho.

Lesões orais devido à infecção por CMV podem ocorrer em qualquer lugar da mucosa oral. Não há aparências características de úlceras por CMV. As úlceras geralmente exibem um halo branco ao redor da superfície necrótica. Frequentemente, estes são confundidos com úlceras aftosas maiores ou úlceras observadas na periodontite ulcerativa necrosante, estomatite ulcerativa necrosante ou linfomas. (Eversole, 1992).

A ulceração bucal crônica associada à infecção por citomegalovírus (CMV), às vezes observada na infecção por HIV, pode responder ao ganciclovir ou ao foscarnet, mas o aciclovir parece ser menos eficaz. No entanto, cepas ocasionais de CMV são resistentes ao ganciclovir. O ganciclovir só deve ser usado em infecções que ameacem a visão ou a vida (Scully et al., 1992).

## **Purpura trombocitopénica**

A trombocitopenia é a anormalidade da hemostasia relatada com mais frequência na infecção pelo VIH. A sua prevalência varia de 9,2% a 21,2% dependendo do estudo. Pode ser observada independentemente do modo de contaminação e em todas as fases da doença. A sua frequência aumenta com a queda de CD4 + e a transição para o estágio de AIDS (Metcalf Pate & Mankowski, 2011).

A trombocitopenia geralmente está diretamente relacionada à infecção pelo HIV é um dos sintomas biológicos da doença. As outras causas de trombocitopenia em pacientes infectados pelo HIV são: a toxicidade de medicamentos (antivirais, antibióticos, etc.), danos na medula óssea por linfoma, infecção por micobactéria ou infecção fúngica. A trombocitopenia relacionada ao HIV é mais frequentemente assintomática. O diagnóstico é feito por análises clínicas e observando o hemograma (Metcalf Pate & Mankowski, 2011).

## **Virus do Papiloma Humano**

Em alguns pacientes com infecção por HIV, o vírus do papiloma humano (HPV) causa uma hiperplasia epitelial focal e do tecido conjuntivo, formando uma verruga oral. Em pacientes infectados pelo HIV, as lesões orais relacionadas ao HPV têm aparência papilomatosa, pedunculadas ou sésseis, e estão localizadas principalmente no palato, mucosa bucal e comissura labial. Os genótipos mais comuns encontrados na boca de pacientes com infecção pelo HIV são 2, 6, 11, 13, 16 e 32. A remoção cirúrgica, com ou sem irrigação intra-operatória com resina de podofilo, é o tratamento de escolha (Ficarra & Shillitoe, 1992).

### III. Conclusão

Os pacientes HIV positivos apresentam uma flora oral particular pois é composta em parte por bactérias comensais da esfera oral, bem como por flora oportunista.

A forte presença de *candida albicans* promove uma resposta pró-inflamatória prejudicial ao periodonto. A imunossupressão associada ao HIV causa uma queda no nível de células T CD4 + no corpo, o que favorece o desenvolvimento de lesões orais.

Os pacientes infectados com HIV apresentam, portanto, alto risco de desenvolver patologias orais.

A importância dessas lesões orais reside no fato de serem indicadoras de disfunção imunológica e, portanto, apresentarem valor prognóstico para a progressão da doença. É necessário, portanto, integrar a atenção contínua e cuidadosa à saúde oral como parte do tratamento da infecção pelo HIV.

A prevenção, diagnóstico, tratamento e controle destas lesões são de responsabilidade do médico dentista, que, portanto, deve ser informado da relação entre os marcadores imunológicos e o aparecimento de lesões orais. É fundamental uma abordagem multidisciplinar.

Deve haver um monitoramento rigoroso porque qualquer foco infeccioso pode contribuir para amplificar a infecção pelo HIV. O principal desafio na pesquisa do HIV é desenvolver um tratamento que erradic o vírus completamente e que a palavra "cura" possa finalmente ser pronunciada.

As condições orais observadas em associação com a doença pelo HIV são um componente clinicamente significativo e prevalente desse complexo de doenças. Um exame completo da cavidade oral pode detectar facilmente as lesões mais comuns e um bom entendimento e conhecimento dessas condições por um profissional experiente pode anunciar o tratamento desses pacientes se eles não forem diagnosticados ou precisarem de uma mudança no tratamento de um paciente conhecido que vive com HIV.

A compreensão do reconhecimento, significado e tratamento de tais lesões é essencial para a avaliação a longo prazo, assim como, o bem-estar das pacientes que são portadores do HIV.



#### IV. Bibliografía

Aquino-García, S. I., Rivas, M. A., Ceballos-Salobreña, A., Acosta-Gio, A. E., & Gaitán-Cepeda, L. A. (2008). Short communication: oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing HAART including efavirenz. *AIDS research and human retroviruses*, 24(6), 815–820.

Bajpai, S., & Pazare, A. R. (2010). Oral manifestations of HIV. *Contemporary Clinical Dentistry*, 1(1), 1.

Barr, C. E., Lopez, M. R., Rua-Dobles, A., Miller, L. K., Mathur-Wagh, U., & Turgeon, L. R. (1992). HIV-associated oral lesions; immunologic, virologic and salivary parameters. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 21(7), 295–298.

Bhayat, A., Yengopal, V., & Rudolph, M. (2010). Predictive value of group I oral lesions for HIV infection. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 109(5), 720–723.

Birnbaum, W., Hodgson, T. A., Reichart, P. A., Sherson, W., Nittayannanta, S. W., & Axell, T. E. (2002). Prognostic significance of HIV-associated oral lesions and their relation to therapy. *Oral Diseases*, 8, 110-114.

Bodhade, A. S., Ganvir, S. M., & Hazarey, V. K. (2011a). Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *Journal of Oral Science*, 53(2), 203-211.

Briggs, A., & Kinghorn, G. R. (2010). Nodular herpes simplex virus-1-positive oral lesions as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *International Journal of STD & AIDS*, 21(5), 377–378.

Cerca de 1,7 milhão de pessoas foram infectadas pelo HIV em 2018. (2019, 19 juillet). ONU News.

Challacombe, S., Coogan, M., Williams, D., & Greenspan, J. (2006). Overview and Research Agenda Arising from the 5th World Workshop on Oral Health and Disease in AIDS. *Advances in Dental Research*, 19(1), 5-9.

Chattopadhyay, A., Caplan, D. J., Slade, G. D., Shugars, D. C., Tien, H. C., & Patton, L. L. (2005). Risk indicators for oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults. *Community dentistry and oral epidemiology*, 33(1), 35-44.

Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. (1993). *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 22(7), 289-291.

Coogan, M. M., Sweet, S. P., & Challacombe, S. J. (1994). Immunoglobulin A (IgA), IgA1, and IgA2 antibodies to *Candida albicans* in whole and parotid saliva in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Infection and immunity*, 62(3), 892-896.

Dds Ms, J. R. A., & Dmd, S. J. (2003). *Oral Pathology : Clinical Pathologic Correlations* (4<sup>e</sup> éd.). Saunders.

DE LIMA, A. N. T. O. N. I. O. A. D. I. L. S. O. N. S. O. A. R. E. S., GALINA, F. A. B. I. A. N. O., CHAIBEN, C. A. S. S. I. A. N. O. L. I. M. A., DOS SANTOS, J. E. A. N. N. U. N. E. S., HENN, I. N. D. I. A. R. A. W. E. L. T. E. R., KULA, J. E. N. I. F. F. E. R., & FERNANDES, Â. N. G. E. L. A. (2015). Multiple Oral Condyloma Acuminatum in a Patient with HIV/AIDS: A Case Report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 120(2), e34.

Dezube, B. J. (2002). Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma : advances in target discovery and treatment. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2(2), 193-200.

Dodd, C. L., Greenspan, D., Katz, M. H., Westenhouse, J. L., Feigal, D. W., & Greenspan, J. S. (1991). Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. *AIDS (London, England)*, 5(11), 1339-1343.

Donoso-Hofer, F. (2016). Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Revista chilena de infectología*, 33, 27-35.

DULL, J. O. Z. S. E. F. S., SEN, P. U. R. N. E. N. D. U., RAFFANTI, S. T. E. P. H. E. N., & MIDDLETON, J. O. H. N. R. (1991). Oral Candidiasis as a Marker of Acute Retroviral Illness. *Southern Medical Journal*, 84(6), 733-735.

Epstein, J. B., Cabay, R. J., & Glick, M. (2005). Oral malignancies in HIV disease : Changes in disease presentation, increasing understanding of molecular pathogenesis, and current

management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 100(5), 571-578.

Estrada Montoya, J. H., & Ramírez Rojas, D. A. (2015). Manifestaciones orales asociadas a la infección por el VIH/sida en la etapa de expansión de la terapéutica antirretroviral : una década en revisión (2000-2010) / Oral Manifestations Associated to HIV Infection under ART/HAART: Review of a Decade 2000-2010. *Universitas Odontologica*, 33(71), 175.

Eyeson, J. D., Tenant-Flowers, M., Cooper, D. J., Johnson, N. W., & Warnakulasuriya, K. A. A. S. (2002). Oral manifestations of an HIV positive cohort in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) in South London. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 31(3), 169-174.

Ficarra, G., & Shillitoe, E. J. (1992). HIV-Related Infections of the Oral Cavity. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 3(3), 207-231.

Flaitz, C. M., Jin, Y.-T., Hicks, M. J., Nichols, C. M., Wang, Y.-W., & Su, I.-J. (1997). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences (KSHV/HHV-8) in oral AIDS-Kaposi's sarcoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 83(2), 259-264.

Francischini, E., Martins, F. M., Braz-Silva, P. H., Magalhães, M. H., & Ortega, K. L. (2010). HIV-associated oral plasmablastic lymphoma and role of adherence to highly active antiretroviral therapy. *International journal of STD & AIDS*, 21(1), 68-70.

Gaitán-Cepeda, L. A., Martínez-González, M., & Ceballos-Salobreña, A. (2005). Oral Candidosis as a Clinical Marker of Immune Failure in Patients with HIV/AIDS on HAART. *AIDS Patient Care and STDs*, 19(2), 70-77.

Gao, F., Bailes, E., Robertson, D. L., Chen, Y., Rodenburg, C. M., Michael, S. F., Cummins, L. B., Arthur, L. O., Peeters, M., Shaw, G. M., Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (1999). Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature*, 397(6718), 436-441.

Garibay Rodríguez, L. E., & Cisneros Zárate, L. (2014). Manifestaciones estomatológicas en pacientes VIH/SIDA. *Odontología Sanmarquina*, 10(1), 39.

Glick, M., Muzyka, B. C., Salkin, L. M., & Lurie, D. (1994). Necrotizing Ulcerative Periodontitis : A Marker for Immune Deterioration and a Predictor for the Diagnosis of AIDS. *Journal of Periodontology*, 65(5), 393-397.

Gomez, R. S., Costa, J. E., Loyola, A. M., Araujo, N. S., & Araujo, V. C. (1995). Immunohistochemical study of linear gingival erythema from HIV-positive patients. *Journal of Periodontal Research*, 30(5), 355-359.

Gougeon, M. (1999). Apoptosis and the CD95 system in HIV disease : impact of highly active anti-retroviral therapy (HAART). *Immunology Letters*, 66(1-3), 97-103.

Greenspan, D. (1994). Treatment of oral candidiasis in HIV infection. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 78(2), 211-215.

Greenspan, J. S., Barr, C. E., Sciubba, J. J., & Winkler, J. R. (1992). Oral manifestations of HIV infection. Definitions, diagnostic criteria, and principles of therapy. The U.S.A. Oral AIDS Collaborative Group. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 73(2), 142–144.

Greenspan, J. S., & Greenspan, D. (2002). The epidemiology of the oral lesions of HIV infection in the developed world. *Oral diseases*, 8 Suppl 2, 34–39.

Greenwood, I., Zakrzewska, J. M., & Robinson, P. G. (2002). Changes in the prevalence of HIV-associated mucosal disease at a dedicated clinic over 7 years. *Oral diseases*, 8(2), 90–94.

Grogg, K. L., Miller, R. F., & Dogan, A. (2006). HIV infection and lymphoma. *Journal of Clinical Pathology*, 60(12), 1365–1372.

UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee, Garvey, L., Winston, A., Walsh, J., Post, F., Porter, K., Gazzard, B., Fisher, M., Leen, C., Pillay, D., Hill, T., Johnson, M., Gilson, R., Anderson, J., Easterbrook, P., Bansi, L., Orkin, C., Ainsworth, J., Phillips, A. N., & Sabin, C. A. (2011). HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *European journal of neurology*, 18(3), 527–534.

Henn, I. W., Galina, F., Chaiben, C. L., Kula, J., dos Santos, J. N., & de Lima, A. A. S. (2014). Multiple oral condyloma acuminatum in a patient with HIV/AIDS – A case report. *Polski Przegląd Otorinolaryngologiczny*, 3(3), 160–164.

Hill, A. R. (1991). Mycobacterial Infections in AIDS. *Canadian Journal of Infectious Diseases*, 2(1), 19–29.

Holmes, H. K., & Stephen, L. X. (2002). Oral lesions of HIV infection in developing countries. *Oral diseases*, 8 Suppl 2, 40–43.

Just-Nübling, G., Gentschew, G., Meißner, K., Odewald, J., Staszewski, S., Helm, E. B., & Stille, W. (1991). Fluconazole prophylaxis of recurrent oral candidiasis in HIV-positive patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 10(11), 917–921.

Kattappagari, K. K., Shetty, S., Hallikeri, K., & Krishnapilli, R. (2016). Evaluation of oral lesions in HIV seropositive individuals and its correlation with CD4+T-lymphocytic count. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, 5(2), 123.

Laskaris, G. (2000). Oral manifestations of HIV disease. *Clinics in Dermatology*, 18(4), 447–455.

Laskaris, G. (2006). PL10 Oral manifestations of orogenital bacterial infections. *Oral Diseases*, 12(s1), 2–3.

Lazare, S., Devoize, L., Jacomet, C., Cormerais, L., Orliaguet, T., & Baudet-Pommel, M. (2005). Affections buccales classantes dans l'infection à VIH : analyse rétrospective de 62 patients sur 4 ans. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 11(4), 195–204.

Leao, J. C., Ribeiro, C. M. B., Carvalho, A. A. T., Frezzini, C., & Porter, S. (2009). Oral complications of HIV disease. *Clinics*, 64(5).

Lourenço, A. G., Motta, A. C. F., Figueiredo, L. T. M., Machado, A. A., & Komesu, M. C. (2011). Oral lesions associated with HIV infection before and during the antiretroviral therapy era in Ribeirão Preto, Brazil. *Journal of Oral Science*, 53(3), 379-385.

Manuels MSD. (2018). *Lymphomes non hodgkiniens*. Édition professionnelle du Manuel MSD.

Manuels MSD. (2019). *Herpes zoster*. Édition professionnelle du Manuel MSD.

Metcalf Pate, K. A., & Mankowski, J. L. (2011). HIV and SIV associated thrombocytopenia : an expanding role for platelets in the pathogenesis of HIV. *Drug Discovery Today : Disease Mechanisms*, 8(1-2), e25-e32.

Miziara, I. D., & Weber, R. (2006). Oral candidosis and oral hairy leukoplakia as predictors of HAART failure in Brazilian HIV-infected patients. *Oral Diseases*, 12(4), 402-407.

Moniaci, D., Greco, D., Flecchia, G., Raiteri, R., & Sinicco, A. (1990). Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-1 related oral lesions. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 19(10), 477-481.

Mosam, A., Shaik, F., Uldrick, T. S., Esterhuizen, T., Friedland, G. H., Scadden, D. T., Aboobaker, J., & Coovadia, H. M. (2012). A Randomized Controlled Trial of Highly Active Antiretroviral Therapy Versus Highly Active Antiretroviral Therapy and Chemotherapy in Therapy-Naive Patients With HIV-Associated Kaposi Sarcoma in South Africa. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 60(2), 150-157.

Murray PA. (1994): Periodontal diseases in patients infected by human immunodeficiency virus. *Periodontology* 2000. (6): 50-67.

Narani, N., & B. Epstein, J. (2001). Classifications of oral lesions in HIV infection. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(2), 137-145.

Nayak, S. K., Das, B. K., Das, S. N., Mohapatra, N., Nayak, S., & Bhuyan, L. (2016). Oral manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and their correlation to cluster of differentiation lymphocyte count in population of North-East India in highly active antiretroviral therapy era. *Contemporary clinical dentistry*, 7(4), 539–543.

Nayyar, A. S., Ratnam, M. V. R., Reddy, D. S., Ruparani, B., Chalapathi, K. V., & Md, S. A. (2018). CD4 cell counts and oral manifestations in HIV infected and AIDS patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 22(2), 282.

Nicolatou-Galitis, O., Velegraki, A., Paikos, S., Economopoulou, P., Stefaniotis, T., Papanikolaou, I. S., & Kordossis, T. (2004). Effect of PI-HAART on the prevalence of oral lesions in HIV-1 infected patients. A Greek study. *Oral Diseases*, 10(3), 145-150.

Nokta, M. (2008). Oral manifestations associated with HIV infection. *Current HIV/AIDS Reports*, 5(1), 5-12.

*Oral Manifestations of HIV*. (1998). HIV Insite.

Owotade, F. J., Shiboski, C. H., Poole, L., Ramstead, C. A., Malvin, K., Hecht, F. M., & Greenspan, J. S. (2008). Prevalence of oral disease among adults with primary HIV infection\*. *Oral Diseases*, 14(6), 497-499.

Patton, L. L., Phelan, J. A., Ramos-Gomez, F. J., Nittayananta, W., Shiboski, C. H., & Mbuguye, T. L. (2002). Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral diseases*, 8 Suppl 2, 98-109.

Pedreira, E. N., Cardoso, C. L., Barroso, É. C., Santos, J. A. S., Fonseca, F. P., & Taveira, L. A. A. (2008). Epidemiological and oral manifestations of HIV-positive patients in a specialized service in Brazil. *Journal of Applied Oral Science*, 16(6), 369-375.

Powell, M. K., Benková, K., Selinger, P., Dogoši, M., Kinkorová Luňáčková, I., Koutníková, H., Laštíková, J., Roubíčková, A., Špůrková, Z., Laclová, L., Eis, V., Šach, J., & Heneberg, P. (2016). Opportunistic Infections in HIV-Infected Patients Differ Strongly in Frequencies and Spectra between Patients with Low CD4<sup>+</sup> Cell Counts Examined Postmortem and Compensated Patients Examined Antemortem Irrespective of the HAART Era. *PLOS ONE*, 11(9), e0162704.

Ramírez-Amador, V. A., Espinosa, E., González-Ramírez, I., Anaya-Saavedra, G., Ormsby, C. E., & Reyes-Terán, G. (2009). Identification of oral candidosis, hairy leukoplakia and recurrent oral ulcers as distinct cases of immune reconstitution inflammatory syndrome. *International journal of STD & AIDS*, 20(4), 259-261.

Ramírez-Amador, V., Ponce-De-León, S., Sierra-Madero, J., Soto-Ramírez, L., Esquivel-Pedraza, L., & Anaya-Saavedra, G. (2005). Synchronous kinetics of CD4<sup>+</sup> lymphocytes and viral load before the onset of oral candidosis and hairy leukoplakia in a cohort of Mexican HIV-infected patients. *AIDS research and human retroviruses*, 21(12), 981-990.

- Robinson, P. G., Sheiham, A., Challacombe, S. J., Wren, M. W. D., & Zakrzewska, J. M. (1998). Gingival ulceration in HIV infection. A case series and case control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(3), 260-267.
- Robinson P. G. (2002). The significance and management of periodontal lesions in HIV infection. *Oral diseases*, 8 Suppl 2, 91–97.
- Samaranayake, L. P., & Holmstrup, P. (1989). Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 18(10), 554-564.
- Sangeorzan, J. A., Bradley, S. F., He, X., Zarins, L. T., Ridenour, G. L., Tiballi, R. N., & Kauffman, C. A. (1994). Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients : Colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *The American Journal of Medicine*, 97(4), 339-346.
- Schiødt, M., Dodd, C. L., Greenspan, D., Daniels, T. E., Chernoff, D., Hollander, H., Wara, D., & Greenspan, J. S. (1992). Natural history of HIV-associated salivary gland disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 74(3), 326-331.
- Schiødt M. (1997). Less common oral lesions associated with HIV infection: prevalence and classification. *Oral diseases*, 3 Suppl 1, S208–S213.
- Scully, C., & McCarthy, G. (1992). Management of oral health in persons with HIV infection. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 73(2), 215-225.
- Smith, D. E., Midgley, J., Allan, M., Connolly, G. M., & Gazzard, B. G. (1991). Itraconazole versus ketaconazole in the treatment of oral and oesophageal candidosis in patients infected with HIV. *AIDS*, 5(11), 1367-1372.
- Sontakke, S. A., Karjodkar, F., & Umarji, H. R. (2011). Comparison of oral manifestations with CD4 count in HIV-infected patients. *Indian Journal of Dental Research*, 22(5), 732.
- Sturzl M, Konrad A, Alkharsah KR, Jochmann R, Mathias T et al (2009): The contribution of systems biology and reverse genetics to the understanding of kaposi's sarcoma-associated herpes virus pathogenesis in endothelial cells. *Thomb. Haemot.*; 102: 1117-1134.
- Tappuni, A. R., & Fleming, G. J. (2001). The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: a UK study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 92(6), 623–628.
- Uldrick, T. S., & Whitby, D. (2011). Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Letters*, 305(2), 150-162.

Umezudike, K. A., Savage, K. O., Ayanbadejo, P. O., & Akanmu, S. A. (2011). Severe Presentation of Necrotizing Ulcerative Periodontitis in a Nigerian HIV-Positive Patient : A Case Report. *Medical Principles and Practice*, 20(4), 374-376.

Volberding, P. A., & Deeks, S. G. (2010). Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet (London, England)*, 376(9734), 49–62.

von Braun, A., Braun, D. L., Kamarachev, J., & Günthard, H. F. (2014). New onset of kaposi sarcoma in a human immunodeficiency virus-1-infected homosexual man, despite early antiretroviral treatment, sustained viral suppression, and immune restoration. *Open forum infectious diseases*, 1(1), ofu005.

Whitby, D., Boshoff, C., Hatzioannou, T., Weiss, R. A., Schulz, T. F., Howard, M. R., Brink, N. S., Tedder, R. S., Tenant-Flowers, M., Copas, A., Suggett, F. E. A., Aldam, D. M., Denton, A. S., Miller, R. F., & Weller, I. V. D. (1995). Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *The Lancet*, 346(8978), 799-802.

Winkler, J. R., & Robertson, P. B. (1992). Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 73(2), 145-150.

World Health Organization : WHO. (2020, 6 juillet). *VIH/sida*. OMS. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

Zhang, X., Langford, A., Gelderblom, H., & Reichart, P. (1989). Ultrastructural findings in oral hyperpigmentation of HIV-infected patients. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 18(8), 471-474.